

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N°

286

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

GOLTZ Salomon

Né le 18 juin 1914, à Paris.

11 JUIL 1942

Présentée et soutenue publiquement le 19 ..

Contribution

à l'étude des accidents nerveux

provoqués par les injections

intra-rachidiennes

d' α (paraamino phényl sulfamido)

pyridine soluble (corps 693)

Président : M. GUILLAIN, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1942

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GOLTZ Salomon

Né le 18 juin 1914, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 19 ..

Contribution

**à l'étude des accidents nerveux
provoqués par les injections**

intra-rachidiennes

**d' α (paraamino phényl sulfamido)
pyridine soluble (corps 693)**

Président : M. GUILLAIN, Professeur.

P A R I S

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1 9 4 2



I. — PROFESSEURS

LE DOYEN BAUDOUIN

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	Henri BENARD.
Pathologie expérimentale comparée	CHIRAY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINI.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	LENORMANT.
	MONDOR.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCQ.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.			MM.		
AMELINE	Pathologie	chirurgicale.	HAGUENAU	Pathologie	médicale.
BARIETY	Pathologie	médicale.	LACOMME	Obstétrique.	
BERNARD Etienne.	Pathologie	médicale.	LANTUEJOUL	Obstétrique.	
BESANÇON Justin.	Hydrologie.		LAVIER	Parasitologie.	
BONNET	Bactériologie		LELONG	Pathologie	médicale.
BOULIN	Pathologie	médicale.	LEMAIRE	Pathologie	expérimentale.
BROUET	Pathologie	médicale.	LENEGRE	Pathologie	médicale.
BULLIARD	Histologie.		Mlle J. LEVY	Pharmacologie.	
CACHERA	Pathologie	médicale.	MARCHAL	Pathologie	médicale.
CORDIER	Anatomie.		MENEGAUX	Pathologie	chirurgicale.
COSTE	Pathologie	médicale.	MOLLARET	Pathologie	médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.		MOUQUIN	Pathologie	médicale.
DELARUE	Anatomie	pathologique.	PATEL	Pathologie	chirurgicale.
DELAY	Pathologie	médicale.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie	chirurgicale.
DESGREZ (H.)	Physique.		RENARD	Ophtalmologie.	
DESOILLE	— Médecine légale.		RICHET	Physiologie.	
DIGONNET	Obstétrique.		SENEQUE	Pathologie	chirurgicale.
DOGNON	Physique.		SICARD	Pathologie	chirurgicale.
FEVRE	Pathologie	chirurgicale.	SOULIE	Pathologie	médicale.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie	chirurgicale.	SUREAU	Obstétrique.	
GALLIARD	Parasitologie.		TURPIN	Pathologie	médicale.
GARCIN	Pathologie	médicale.	WILMOTH	Pathologie	chirurgicale.
Mlle GAUTHIER-					
VILLARS	Anatomie	pathologique.			
DE GENNES	Pathologie	médicale.			

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.			MM.		
ALGLAVE	Pathologie	chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie	Pathologique.
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.		LE LORIER	— Obstétrique.	
GUENIOT	Obstétrique.		NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.	
HEITZ-BOYER	Pathologie	chirurgicale.	PIEDELIEVRE . .	Médecine légale.	
			VAUDESCAL	Obstétrique.	

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER ...	
CHABROL		de GAUDART	
CHEVALLIER .		d'ALLAINES .	
LAROCHE Guy		MOULONGUET .	
LIAN		MOURE	
MOREAU			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
Il... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES GRANDS-PARENTS

in eternam.

A MON PERE ET A MA MERE

A MES SŒURS

A MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

Professeur de Clinique des Maladies du Système Nerveux

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de la Salpêtrière

Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de mon
jury de thèse.

A MES MAITRES D'EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR CHEVRIER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN.

MONSIEUR LE DOCTEUR TZANCK.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVY-SOLAL.

A MES MAITRES D'INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR THALHEIMER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR JAUSION.

MONSIEUR LE DOCTEUR NICOLAS.

MONSIEUR LE DOCTEUR GENIL-PERRIN.

INTRODUCTION

La carrière relativement récente, mais brillante des sulfamides, et qui est loin d'être terminée, est certainement justifiée. Les sulfamides sont la cause de succès thérapeutiques éclatants, et DOMAGK, en 1935, a mis à la disposition des médecins, une arme de choix qui, depuis, est allée en se perfectionnant sans cesse. Vis-à-vis des méningites en particulier, où la médecine était autrefois si désarmée, et le pronostic de l'affection nécessairement fatal, les sulfamides se sont révélés d'une spécificité et d'une action merveilleuses.

Des composés solubles ayant été mis au point, n'était-il pas logique de porter au contact même du germe l'agent thérapeutique ? C'est ainsi que la pratique des injections intra-rachidiennes dans les méningites a été fortement conseillée.

Associée ou non à la sérothérapie spécifique, elle devait être la source de succès jamais égalés.

Malheureusement, la pratique a démenti ces conclusions théoriques. L'injection intra-rachidienne n'a apporté généralement qu'un apport minime à la thérapeutique générale des sulfamides et ses résultats.

Dans d'autres cas et dans certaines circonstances, cette pratique s'est révélée désastreuse.

Ce sont ces accidents particuliers que nous avons l'intention d'étudier ici, d'en déterminer la nature, d'en décrire les symptômes, d'en tirer quelques conclusions théoriques et pratiques.

Mais disons tout de suite que ces accidents n'amoin-
drissent en rien le renom des sulfamides et que, si cer-
taines précautions sont nécessaires dans son adminis-
tration, une réglementation plus stricte de son emploi,
une connaissance chaque jour plus profonde de son
action, laisseront entre les mains du praticien une ar-
me qui constitue certainement la plus grande acqui-
sition thérapeutique du siècle.

CLINIQUE

Nous avons pu observer trois malades de la Clinique neurologique de Paris, grâce à la bienveillance de notre maître, Monsieur le Professeur GUILLAIN.

Ces trois malades, atteints tous trois de méningite à méningocoques, ont été traités, *avant leur entrée à la Clinique* par des injections intra-rachidiennes de 693 soluble.

Ces trois malades ont présenté des accidents nerveux, sensiblement identiques que nous allons étudier.

Nous verrons les conclusions générales que nous pourrons en tirer.

OBSERVATION I

Gisèle C..., 31 ans, accuse le 23 novembre 1940, une céphalée vive et des vomissements. Un médecin, appelé quelques heures plus tard, pose le diagnostic de méningite cérébro-spinale, pratique une ponction lombaire et injecte 1 gramme de α (paraamino phényl sulfamido) pyridine soluble ou Soludagénan, par la voie rachidienne,

en même temps qu'il prescrit trois grammes per os de 693 et pour vingt-quatre heures.

Pendant l'injection, la malade ressent un engourdissement des membres inférieurs et une pesanteur pelvienne.

Quelques heures après, l'impotence des membres inférieurs est absolue, et bientôt suivie de rétention des sphincters.

Hospitalisée à l'Hôpital Claude-Bernard, dans le service du Professeur LEMIERRE, la méningite guérit rapidement, les troubles paraplégiques régressent légèrement.

Du 19 décembre au 28 janvier 1941, la malade retrouve spontanément et par ordre chronologique :

La sensibilité de la jambe droite,

La motilité de la cuisse et de la jambe droites,

La sensibilité de la jambe gauche,

Une motilité légère de la cuisse gauche,

La malade peut enfin s'asseoir seule.

Elle est admise le 28 janvier à la Clinique en vue d'un traitement électrique. A son entrée dans le service, l'examen de la malade montre que :

La station debout est possible sur la jambe droite avec l'appui d'une canne.

La marche est impossible.

A l'inspection, on note une fonte musculaire massive des membres inférieurs, fonte prédominant à gauche. Les pieds sont ballants, en varus équin.

L'étude de la force musculaire du membre pelvien droit montre qu'elle est nulle pour les fléchisseurs et les extenseurs du pied. Les orteils ne peuvent être ani-

més d'aucun mouvement volontaire. La malade peut soulever le talon à sept centimètres du plan du lit. La force segmentaire est normale au niveau de la jambe et de la cuisse.

Agauche, les mouvements du pied et des orteils sont impossibles.

Les mouvements de flexion-extension de la jambe sur la cuisse et de la cuisse sur le bassin sont possibles, mais la force segmentaire est très nettement diminuée.

Par contre la force musculaire des adducteurs est intacte.

Il y a un gros déficit moteur dans le territoire du sciatique.

Les réflexes tendineux :

Médio-plantaires et achilléens sont abolis des deux côtés,

Rotulien diffusé à gauche,

Medio-pubien normal.

Le réflexe cutané plantaire est indifférent des deux côtés.

L'étude de la sensibilité superficielle :

au tact et à la douleur :

à gauche : anesthésie à la partie interne du dos du pied et à la face plantaire.

à droite : anesthésie à la partie externe du dos du pied et au tiers inférieur de la jambe.

abolition dans la région sacrée et à la moitié interne des régions fessières droite et gauche.

anesthésie en selle.

au froid et à la chaleur, il y a abolition dans les mêmes régions et zone marginale d'hyposensibilité.

La sensibilité profonde est peu diminuée.

Il persiste quelques troubles sphinctériens.

Rétention incomplète. La malade ne vide jamais complètement sa vessie. Durant son hospitalisation, elle a perdu involontairement et par intermittence, ses matières et ses urines.

L'examen des autres appareils est normal.

L'examen électrique, pratiqué le 30 janvier, dans le service de Monsieur le Docteur BOURGUIGNON a montré:

A droite: quadriceps: pas de modification qualitative hypoexcitabilité faradique et lenteur galvanique des muscles des groupes postérieurs de la cuisse et du mollet ainsi que du groupe antéro-externe de la jambe.

Au groupe plantaire, la lenteur galvanique s'accompagne d'une réduction notable de l'amplitude de la secousse aux deux modes.

A gauche: hypoexcitabilité faradique et lenteur galvanique marquées sur le territoire sciatique.

Groupe plantaire: diminution notable de l'amplitude de la secousse au faradique et aussi au galvanique. Lenteur galvanique.

Conclusion: Réaction de dégénérescence partielle du territoire sciatique des deux membres inférieurs plus marquée à gauche et prédominant sur le groupe plantaire. R. D. plus légère du quadriceps gauche.

L'examen cyto-bactériologique des urines, pratiqué à deux reprises, a montré:

	29-1-1941	27-2-41
culot de centrifugation	léger	important
cellules épithéliales	nombreuses	nombreuses
polynucléaires	rare	nombreux et altérés
Bacilles {	rare	peu nombreux
	nombreux	peu nombreux
	nombreux	peu nombreux
	mobiles, gram + (proteus vulgaris)	peu mobiles gram —
cocci	inexistants	en amas et chaînettes + + +

Traitement: ionisation; urotropine.

Evolution: amélioration progressive de la paraplégie durant son séjour à l'hôpital.

Disparition des troubles spinctériens, mais apparition d'une infection urinaire importante, grave, ainsi que le montre le tableau ci-dessus.

OBSERVATION II

Au mois d'août 1941, Raymond R..., accuse une céphalée vive et progressive, une raideur de la nuque.

Huit jours après le début des troubles, le malade entre à l'hôpital de...

La température est un peu élevée à 38°-38°5, le malade se plaint en outre de douleurs vertébrales.

Une ponction lombaire pratiquée à ce moment montre:

Un liquide purulent — très hémorragique.

Tension au manomètre Claude: 60.

Sucre: 0,85 ‰.

Albumine: 0,72.

Hématies: 300 à 350 par champ.

Leucocytes: 20 à 25 avec prédominance de polynucléaires.

Gram: pas de germes.

Ziehl: pas de B. K.

Le traitement institué est mixte, sérothérapie et sulfamidé: 280 cm³ en dix jours dont 20 cm³ par voie intrarachidienne.

Soludagénan :

2 injections intra-musculaires;

1 injection intra-veineuse;

3 injections intra-rachidiennes à trois jours d'intervalle.

Quatre ou cinq jours après le début de son hospitalisation, *au cours même* d'une injection intra-rachidienne (qui semble être la seconde, la première ayant été bien tolérée), le malade constate une paralysie brusque de la jambe gauche précédée par quelques douleurs vives dans ce membre.

Trois jours plus tard, c'est l'autre jambe qui se paralyse et dans les mêmes conditions.

Dans les jours qui suivent:

Régression de la méningite.

Extension de la paralysie (elle gagne les muscles du tronc, le malade ne peut s'asseoir seul). Apparition de troubles sphinctériens: rétention d'urine d'abord, suivie d'incontinence des urines et des matières.

Cet état reste stationnaire du mois d'août 1941 au mois de janvier 1942.

Il aurait subi pendant cette période un traitement par la strychnine.

Le malade est hospitalisé à la clinique le 13 janvier 1942. Il est confiné au lit.

La marche et la station debout sont impossibles.

Absence de tout mouvement volontaire au niveau du membre inférieur gauche en entier, et du pied droit.

L'étude de la force musculaire montre :

Une grosse diminution pour les fléchisseurs de la jambe droite. Les extenseurs sont moins touchés. Force nulle à gauche.

Les réflexes tendineux :

Rotuliens, achilléens, médio-plantaires sont abolis des deux côtés (le médio-plantaire ne donne que sa réponse supérieure).

Le réflexe cutané plantaire est totalement indifférent.

Les réflexes crémastériens sont abolis, les cutanés-abdominaux normaux.

La sensibilité superficielle :

Hypoesthésie au chaud et au froid au niveau du membre inférieur gauche.

Avec anesthésie presque complète au tact et à la piqure.

A droite : zone mal limitée d'hypoesthésie légère.

La sensibilité profonde :

Grosse diminution de la sensibilité osseuse au diapason, à gauche.

Une ponction lombaire, pratiquée dans le service, sur le malade couché, montre un liquide d'aspect clair.

Tension à 30.

Albumine: 0,25.

Pandy: négatif.

Weichbrodt: négatif.

Cytologie: 1,2 lymphocytes à la cellule de Nageotte.

B.W.: H. 8

Benjoin: réaction positive des tubes 6 à 8.

Examen de sang:

B. W. H. 8.

R. Kahn, négative.

Urée: 0,20.

Examen oculaire pratiqué par le Docteur HUDELE, est normal.

L'examen électrique montre le 17 janvier 1942.

A gauche: inexcitabilité faradique totale de tous les muscles du membre y compris les fessiers, le quadriceps et les adducteurs; les mêmes muscles sont hypoexcitables et lents au galvanique.

A droite: inexcitabilité faradique totale avec hypoexcitabilité et lenteur galvanique sur tous les muscles du pied et de la jambe, sur les groupes postérieurs de la cuisse et les fessiers.

Le quadriceps et les adducteurs répondent bien au faradique.

Leur secousse galvanique est brusque.

Au niveau des muscles lombaires on n'obtient aucune secousse au faradique de chaque côté.

Cependant, au galvanique, et même en intercalant des

condensateurs en montage de Lapicque, on n'observe pas de ralentissement.

Traitement: ionisation.

Evolution: le malade est un grabataire. Depuis l'apparition de sa paralysie, brusque et globale d'emblée, il n'existe aucune régression et aucun symptôme d'amélioration.

OBSERVATION III

René R..., 17 ans, est traité, au cours d'une méningite cérébro-spinale, par le 693 soluble, partiellement par voie rachidienne.

Apparition d'une paralysie des membres inférieurs et hospitalisation à l'hôpital Claude-Bernard dans le service de Monsieur le Professeur LEMIERRE, le 22 mars 1940.

On constate une paraplégie flasque avec aréflexie tendineuse, troubles sphinctériens, troubles sensitifs, gros troubles trophiques.

Le malade est admis à la Clinique le 7 octobre 1940.

L'examen de la force musculaire montre:

Une grosse diminution au niveau du membre inférieur gauche.

Abolition des mouvements volontaires des pieds et des orteils.

Abolition de tous les mouvements du membre inférieur droit qui est en flexion légère. Rotation interne.

Mouvements du tronc normaux.. Station et marche impossibles.

Les réflexes tendineux rotuliens et achilléens sont abolis des deux côtés.

Les réflexes cutanés abdominaux sont vifs, les cutanés plantaires indifférents.

Il existe de gros troubles de la sensibilité subjective : douleurs au niveau des membres inférieurs. L'étude de la sensibilité objective montre :

Une anesthésie à tous les modes du membre inférieur droit.

Une hyperhéstésie au niveau du membre inférieur gauche.

Il existe une atrophie marquée des masses musculaires des deux membres inférieurs. Une prédominance à gauche sur le droit antérieur et le crural, la loge antéro-externe de la jambe.

A droite, l'atrophie est masquée par un œdème rosé, ne prenant pas le godet.

Escarres sacrées et trochantériennes importantes, étendues et profondes. Incontinence d'urines.

Un examen électrique, pratiqué le 17 octobre 1940 montre :

— *Membre inférieur gauche* : quadriceps, couturier, adducteurs, restent excitables par le nerf et par le faradique. L'amplitude des contractions est très diminuée en particulier par le quadriceps. Les contractions galvaniques sont vives.

Il y a une dégénérescence partielle de ces muscles, accentuée pour le quadriceps.

Même formule pour les fessiers et les muscles postérieurs de la cuisse.

S. P. E. entièrement inexcitable. On n'obtient au ni-

veau de son tendon que de très faibles réponses galvaniques. Ici, la destruction paraît totale et définitive.

S. P. I. inexcitable par les courants brefs. Les muscles qu'il innerve présentent encore quelques fibres et même des fibres plus vives au niveau des jumeaux.

Dégénérescence totale, mais la destruction n'est peut-être pas complète.

— *Membre inférieur droit* : Les seules fibres qui se contractent sont de rares fibres relativement vives obtenues par excitation galvanique du droit antérieur, du quadriceps et des adducteurs.

Partout ailleurs : destructions totales et définitives.

Conclusion :

M. I. D. : Destruction massives, totales, sauf pour de rares fibres du quadriceps et des adducteurs.

M. I. G. : Destruction totales définitives pour le *S. P. E.* Destruction totales, définitives pour le *S. P. I.* (pour la presque totalité du territoire) conservation partielle des muscles de la cuisse et des fessiers.

Evolution.

Avril 1941. — Apparition de quelques mouvements de faible amplitude au niveau du pied gauche. A droite aucune amélioration.

Complications, extension des escarres fessiers.

Avril 1941 : état subfébrile. Douleurs à droite sur le trajet du sciatique à type de décharge électrique, frissons accompagnés d'accès à 40°. (Suppuration profonde à point de départ de l'escarre, autour du territoire du sciatique ?)

Collargol. Dagénan per os. Guérison.

Infection urinaire:

	9-10-40	30-11-40	25-4-41	7-5-41	20-5-41
culot					
de centrifugation	important	léger	important	+	important
polynucléaires	+	altérés	+	+	
Bacilles	courts				
	moyens	coll	coll		
	longs				
	trapus, peu	qq. bacilles			
	mobiles,	gram +	bacilles		bacilles
	gram —		gram +		gram —
	fins, courts		en masse		en masse
	gram +				

CARACTERES COMMUNS A CES ACCIDENTS

Des deux observations que nous venons de présenter, deux se rapportent à des adultes (homme et femme) l'autre à un adolescent.

Les trois malades, atteints de méningite cérébro-spinale, d'allure moyenne, ont reçu une ou plusieurs injections intra-rachidienne d' α (paramino-phényl-sulfamido) pyridine soluble. Dans les trois cas observés, une paraplégie flasque est apparue au cours même de l'injection ou dans les heures qui ont suivi.

Si nous rapprochons ces trois malades, des vingt-neuf autres signalés à notre connaissance dans sept autres observations, il semble que nous puissions poser les premières conclusions suivantes :

Les injections de 693 soluble par voie vertébrale, au cours des méningites cérébro-spinales, de forme moyenne ou grave, donnent lieu à des accidents nerveux.

— Graves, en général,

— D'apparition précoce (au plus tard dans les 48 heures qui suivent l'injection),

— Indépendants de l'affection (méningite à méningocoque, à pneumocoque...).

— Indépendants du terrain (deux sexes adultes et enfants, européens ,nord-africains...)

— Dépendants de la substance injectée (seul le 693 soluble donne des accidents de cette nature. L'injection de 1162 F n'a jamais donné lieu à aucun accident).

— Indépendants de la posologie (de 1 à 3 grammes de Soludagénan).

— Dépendants de la voie d'injection (le 693 MB, per os, ou par voie sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-veineuse ne cause aucun des accidents ci-dessus relatés).

Si nous essayons de dégager les caractères communs à ces accidents, nous voyons qu'il s'agit, dans nos observations :

De paraplégies flasques, d'apparition brusque, précoce, massives d'emblée, à la manière des atteintes de poliomyélite.

La date d'apparition est corroborée par les autres observations signalées.

Des monoplégies d'un membre inférieur, avec troubles discrets du côté opposé, ont été signalées ; nous croyons pouvoir les faire entrer dans les tableaux précédents de paraplégie flasque.

Toutes les observations de paralysie rapportent :

Des paraplégies flasques, complètes ou presque, avec abolition des réflexes tendineux, même plantaire, anesthésie superficielle et profonde s'étendant parfois à l'abdomen, et surtout :

De gros troubles splinectériens entraînant de l'infection urinaire,

Avec atrophie musculaire et escarres précoces et étendues,

Grosse perturbation des réactions électriques.

Ces troubles sphinctériens, trophiques et électriques grèvent lourdement l'avenir de ces malades.

5 cas de troubles splinectériens, infection urinaire, sans paralysie ont été signalés.

7 cas d'injections intra-vertébrale de 693 soluble non suivies d'accidents.

Aucun cas de mort au cours de l'injection.

L'évolution de ces malades, autres que ceux présentant des troubles sphinctériens isolés, est grave.

On a signalé 4 décès, dans les mois qui ont suivi, par suite des progrès de l'escarre et de l'infection urinaire.

Seule, notre observation n° I, a vu une rétrocession importante de ses troubles. Toutes les autres paraplégies ont été persistantes

Les traitements radiothérapiques, vitaminiques, strychniques n'ont paru améliorer que l'état général.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE CES PARAPLEGIES

Deux problèmes se posent :

— Ces paralysies ne relèvent-elles pas de la méningite ?

— Ces paralysies sont-elles sous la dépendance de sulfamide employé et de sa voie d'injection, ou bien sont-elles dues à l'action toxique générale des sulfamides ?

LES PARALYSIES RELEVANT-ELLES DE LA MENINGITE ?

Les paralysies au cours de la méningite ne sont pas exceptionnelles, si elles sont rares. Mais elles affectent alors le caractère de monoplégie. Elles sont d'apparition plus tardive, elles ne s'accompagnent pas de réaction de dégénérescence à l'examen électrique. L'évolution en est favorable.

Or ici, qu'avons-nous constaté ? Des paraplégies après injection intra-rachidienne de 693 soluble. Ces

paraplégies se sont accompagnées de perturbation des réactions électriques, perturbations à caractère définitif.

Même quand il s'agit de monoplégies (dans certaines observations), l'ingrîté du membre opposé n'est jamais complète (abolition d'un réflexe, troubles de l'examen électrique.)

C'est donc bien l'agent thérapeutique qu'il faut incriminer.

Néanmoins il faut retenir de cette discussion qu'il serait abusif d'attribuer tous les accidents nerveux au Soludagénan.

Certaines monoplégies, peut-être même certaines paraplégies après myélite transverse au cours d'une méningococcémie, sont imputables au germe.

LES PARALYSIES RELEVANT DE L'AGENT THERAPEUTIQUE

Faut-il incriminer une action toxique locale ou générale ?

Les accidents nerveux causés par les sulfamides administrés par une voie autre que la vertébrale, sont bien connus.

Ils relèvent soit de la posologie, soit du terrain.

On a décrit de la céphalée, de l'asthénie, de l'insomnie ou de la somnolence, des syndromes méningés

frustes, quelques cas de confusion mentale et surtout des polynévrites.

Or ces *polynévrites* sont à bien distinguer des paraplégies que nous avons en vue.

Elles surviennent surtout après usage des disulfamides (Allemagne).

Elles apparaissent au plus tôt trois semaines après le début du traitement.

Elles prédominent sur les segments distaux, les réflexes rotuliens étant conservés.

Il n'y a ni amyotrophie, ni réaction de dégénérescence.

C'est une polynévrite purement motrice. La solution en est nettement favorable.

On voit donc que ces polynévrites diffèrent entièrement des paraplégies flasques décrites.

Il s'agit donc d'une action toxique locale.

Faut-il incriminer la voie d'introduction ?

Parmi les sulfamides solubles, injectables par voie rachidienne nous retiendrons, à côté du

693 M et B. dosé à 10 %.

le 1162 F dosé à 0,85 %.

le 2090 RP dosé à 0,6 %.

Or ni le 2090 R P, ni et surtout le 1162 F, n'ont

donné des accidents analogues, même introduits par la voie vertébrale.

Faut-il donc incriminer la dose du produit injecté ?

Nous avons vu que pour une dose unique de 1 gr. de 693 soluble des accidents sont apparus. D'autre part, des doses plus élevées de 1162 F en produit utile ont été injectées malgré la faible concentration sans qu'on ait vu l'éclosion d'accidents de cette nature.

Il nous reste le sulfamide lui-même.

Il nous semble difficile de rendre celui-ci responsable quand on connaît la tolérance si grande du névraxe vis-à-vis du 693.

Mais tout s'éclaire si nous tenons compte du fait que, pour les injections intra-rachidiennes on emploie, non pas le 693 M B, mais son sel de soude, soluble.

C'est le support sodé du 693 MB, qui, au contact du névraxe, cause les accidents signalés.

CHIMIE

Quelques notions simples mettront ces faits en valeur.

Après substitution sur le groupe sulfamide de la p. amino-phényl-uslfamide (1162 F) on obtient un dérivé pyridinique

C'est le dagénan ou 693 M B dont la synthèse est due à EWINS et PHILIPPS.

Ce corps est très peu soluble dans l'eau (0,2 ‰).

Par contre, son sel de Na (soludagénan) est soluble à 50 ‰.

Il est présenté en solutions injectables à 33 ‰ : une ampoule de 3 cm³ contient un gramme de produit. On ajoute 7 ‰ de sérum physiologique pour réduire à 10 ‰.

Mais le soludagénan est *très alcalin*, de *PH élevé* (11,4), donc très offensif pour les tissus, en particulier pour le tissu nerveux.

Malheureusement, s'il est possible de recourir à des solutions de 1162 F, il faut utiliser pour le 693 MB son composé sodique.

PHARMACODYNAMIE

Retrouve-t-on des faits identiques chez l'animal ?

L'expérimentation des sulfamides en général, et du 693, en particulier, expérimentation que nous n'avons pas pratiqué malheureusement nous-même, a montré que la

Toxicité chez l'animal est d'autant plus nette que l'on s'élève dans l'échelle animale. Néanmoins les sulfamides apparaissent comme peu toxiques au laboratoire.

Lorsqu'on arrive à intoxiquer les animaux avec une dose massive unique on obtient de l'excitation cérébrale, surtout des convulsions, rarement une paralysie des sphincters.

A l'autopsie on trouve une chromatolyse des neurones de la colonne antérieure de la moëlle ainsi que de quelques cellules du cortex ou du cerveau moyen (HAWKING).

Activité in vivo. — L'utilité des injections intrarachidienne se pose.

L'expérimentation a montré que le sang, le L. C. R.

des sujets qui ont reçu des sulfamides acquièrent des propriétés virulicides *in vivo*.

Aussi a-t-on pensé qu'en portant l'agent thérapeutique au contact même du nevraxe et en élevant ainsi la concentration du produit actif dans le L. C. R. on obtiendrait une disparition plus rapide du germe.

M. TIXIER et MM. R.-A. MARQUEZY, Cl. LAUNAY et Mlle MAGE, ont formellement conseillé la voie intrarachidienne. Ces auteurs utilisaient le 1162 F

Mais le 693 s'étant révélé plus actif vis-à-vis du méningocoque, on a retenu la pratique et on a substitué l'agent. Malheureusement celui-ci s'est révélé négatif.

Activité in vitro. — D'autre part l'action bactériostatique *in vitro* est obtenue avec des doses faibles, de l'ordre de celles que l'on peut obtenir dans les humeurs humaines. Or, avec le 693, la dose utile est encore 30 fois moindre qu'avec le 1162 F. Ceci nous engage à envisager pour les sulfamides.

La circulation dans l'organisme. Sachant que la courbe en teneur de sulfamide du L.C.R. est parallèle à la courbe du sang, la quantité étant environ les trois quarts de celle retrouvée dans le sang, l'utilité de l'injection par voie sous-arachnoïdienne devient discutable.

Il n'y pratiquement pas de barrière méningée, tout au moins dans les conditions habituelles.

D'autre part le cloisonnement fréquent des ménin-

ges, à la suite de ces injections, pose un problème qui n'est pas négligeable et peut constituer pour la poursuite du traitement un inconvénient réel.

Néanmoins dans les méningites graves, devant un malade dans le coma, cette voie s'offre tout naturellement à l'esprit.

Le dosage des sulfamides (1) dans le L. C. R. au cours de l'évolution de la méningite a été donné comme un test permettant de fixer le pronostic.

Quoiqu'en général, l'évolution clinique permette à elle seule de fixer le pronostic, ces dosages présentent certainement un intérêt scientifique réel

Ils ne peuvent en aucun cas justifier une pratique généralisée des injections intrarachidiennes de sulfamides.

(1) Parmi les différentes méthodes de dosage des sulfamides dans le L. C. R. indiquons la suivante qui nous semble simple et pratique.

Mettre dans un tube à essais :

L. C. R. : 1 cc.

Eau distillée : 9 cc.

Solution acide trichloracétique : 1 cc.

Solution de nitrate de sodium : 1 cc.

Agiter

Ajouter : solution de diméthyl- α -naphtylamine 5 cc³.

Dix minutes plus tard faire la comparaison colorimétrique.

L'intensité de la teinte obtenue est proportionnelle à la quantité d'amine diazotée. La comparaison colorimétrique se fait avec une gamme étalon préparée à partir d'une solution pure du produit sulfamide.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Une seule observation à notre connaissance, celle de MM. H. ROGER, L. CORNUL et J. E. PAILLAS, dont nous reprendrons ici textuellement les conclusions.

« Déposé par l'aiguille à ponction lombaire au voisinage du cône terminal et de la queue de cheval, le soludagénan y détermine des lésions destructives que la clinique, à elle seule, permettait de supposer et que l'examen microscopique a pleinement confirmé.

Sur les trois moëlles étudiées, les lésions siègent essentiellement sur la queue de cheval, la moëlle lombaire et sacrée, et, en particulier dans la région postérieure au fur et à mesure qu'on s'élève dans les segments médullaires, les lésions sont de moins en moins importantes, pour se cantonner finalement aux seuls cordons postérieurs.

Au niveau des segments inférieurs (queue de cheval, moëlle lombo-sacrée), les altérations résident essentiellement : dans un épaissement fibreux des enveloppes méningées, aboutissant à une symphyse mé-

ningo-arachnoïdo-médullaire, — dans une myélite nécrotique détruisant presque tout l'axe spinal, sauf la partie tout antérieure des cordons ventraux et de la substance grise. Les racines sont, à quelques exceptions près, entièrement détruites.

Dans les segments supérieurs, l'axe nerveux présente seulement des lésions de démyélinisation ascendante systématisée aux fibres longues.

1° *Les lésions méningées* absentes à partir des segments dorsaux moyens et sous-jacents, sont maximales vers le cône terminal et la queue de cheval : sclérose hyaline de l'arachnoïde symphysée avec la moelle et la dure-mère ; vaisseaux extrêmement congestifs, avec quelques suffusions hémorragiques anciennes (pigments ocre disséminés) ; petits kystes arachnoïdiens à liquide parfois hémorragique au milieu des racines sacrées.

2° *Les racines de la queue de cheval* et de la moelle lombaire sont enserrées dans les épais trousseaux fibreux méningés qui les pénètrent et dissocient les faisceaux : demyelisation massive et résorption des neurites à type de dégénérescence wallérienne. Au niveau du faisceau sacré, la nécrose est complète.

3° Les lésions de la *moelle* lombaire consistent essentiellement en une démyélinisation des cordons atteints avec fragmentation des fibres nerveuses,

grosses altérations des cellules des cônes postérieures (un peu moins intenses pour les cellules antérieures), tigrolyse, excentration, et pycnose nucléaire, parfois lyse cellulaire totale, — aspect effiloché périphérique et vacuolisation. Un fin liseré occupant la bordure des cordons antérieurs et latéraux persiste seul avec des caractères normaux.

Il n'y a pas d'altération de l'épendyme, ni de phénomènes vasculaires ou diapedétiques. Les réactions gliales sont peu intenses : quelques images de neuronophagie et de satellitose.

Il s'agit donc d'une nécrose médullaire d'allure toxique sans image infectieuse.

A la moelle dorsale et à la moelle cervicale, les lésions de nécrose sont absentes, par contre, on note une myélite ascendante à type de démyélinisation portant sur les seuls cordons postérieurs et, en particulier, sur les plus longues. Au niveau de la moëlle cervicale le segment postéro-externe qui borde les racines postérieures, contingent dorsal, est normal.

Conclusion.

En somme, il s'agit d'une méningomyélite nécrotique, qui paraît avoir débuté par des phénomènes congestifs intenses et qui est représentée actuellement par une sclérose méningée avec nécrose radiculo-médullaire basse et dégénérescence ascendante des cordons postérieurs. »

ESSAI PATHOGENIQUE

Des différentes conclusions qui se sont précédemment imposées à nous, peut-on tirer une conclusion pathogénique ?

Nous avons vu que c'est le support sodé, solubilisant du 693 M B, qu'il faut incriminer dans la genèse de ses accidents.

ARLT a publié en Allemagne des accidents analogues produits par un composé dénommé eubasine.

Le liquide céphalo-rachidien est en effet un système tampon faible.

L'introduction du liquide fortement sodé, caustique, à P H élevé (11,4) ne peut manquer de déterminer des réactions vives. En dehors des paralysies elles-mêmes, le cloisonnement méningé fréquent, en est l'illustration.

Les muscles et le sang constituent par contre des milieux mieux tamponnés.

Ce qui explique l'absence de troubles toxiques locaux quand on utilise la voie intra-musculaire ou intra-veineuse.

L'agent thérapeutique est introduit au niveau des espaces sous-arachnoïdiens et baigne directement les racines lombo-sacrées. D'autre part il existe-là une disposition anatomique favorisant non seulement l'accumulation des produits figurés du L. C. R. mais aussi des déchets toxiques. On a voulu alors expliquer la localisation unilatérale des paralysies par le décubitus latéral du malade au moment de l'injection.

Outre le fait que nous n'avons constaté nous-même que des paraplégies, les monoplégies publiées se sont toujours accompagnées de troubles du côté opposé.

R. B. SOMMENS, au Soudan anglais, a fait par l'expérimentation la preuve qu'il faut incriminer non le 693 M B mais son sel sodé.

Il a employé des comprimés de 693 M B pulvérisés et en suspension à raison de 1 gr. pour 40 cc³ d'eau distillée et a injecté jusqu'à 500 cc³ soit 1 gr. 20 de produit actif. Il a employé non seulement la voie intra-musculaire mais aussi la voie intra-rachidienne. Il n'a observé aucun symptôme toxique.

CONCLUSIONS

C'est ainsi qu'après avoir examiné les accidents nerveux causés par les injections intra-rachidiennes de α (paraminophénylsulfamido) pyridine soluble au cours des méningites, nous pouvons poser quelques conclusions théoriques et pratiques.

1. — Ces injections, après avoir été formellement conseillées, ont aujourd'hui perdu de leur actualité.

Nous avons vu que la courbe en teneur de sulfamides après ingestion ou injection parentérale, donne une concentration dans le liquide céphalo-rachidien assez élevée pour provoquer l'action bactériostatique.

2. — Les injections intra-rachidiennes ne devront être réservées qu'à quelques cas spéciaux.

Malade dans le coma.

Méningites graves où le pronostic vital passe avant le pronostic fonctionnel.

3. — Les injections intrarachidiennes de sulfamide ne devront être pratiquées qu'à l'aide d'un com-

posé non sodé, non toxique, soluble dans l'eau, à P H peu élevé, de dilution faible, dont le type reste l'

aminophényl sulfamide ou 1162 F

4. — En aucun cas, il ne faudra employer en injection intra-rachidienne l' α (paraaminophénylsulfamido) pyridine soluble.

5. — Et nous ne pourrons mieux faire pour conclure que citer ici le vœu de la Société Médicale des Hôpitaux en date du 12 avril 1940.

« La Société Médicale des Hôpitaux rappelle que les injections intra-rachidiennes de soludagénan provoquent des paraplégies souvent incurables, et même mortelles et qu'il faut de toute nécessité s'abstenir de ces injections intra-rachidiennes. »

Vu

Le Doyen :

BAUDOUIN

Vu

Le Président de la Thèse :

GUILLAIN

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

Incidents et Accidents.

ARLT (H. G.). — Sulfonamid intralumbal ? (*Klinische Wochenschrift* 1941, XX, n° 4, p. 268-270).

BERTRAND-FONTAINE (Mme) et SCHNEIDER (J.). — Ménin-
gite à pneumocoques traitée par le 693. Mort
après sept semaines d'évolution. (*Bulletins et
Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de
Paris* 1939 LV, 9 juin, p. 932-942).

BOUDET, BROCA et FABRE (Mlle). — A propos de 13 cas
de méningite cérébro-spinale observés à Mont-
pellier, traités par le 693 et terminés par la gué-
rison. (*Bulletins et Mémoires de la Société Mé-
dicale des Hôpitaux de Paris*, 1940, LVI, 16 mai,
p. 310-313).

FORT (P.) et IGERT (M.). — Paralysies graves au cours
de la méningite cérébro-spinale. (*La Presse Mé-
dicale*, 1940, n° 67-67, p. 693-695).

GERMAIN (A.) et PICART (P.). — Méningite nécrotique
subaiguë, consécutive à l'injection intra-rachi-
dienne de 693 en solution sodique dans un cas
de méningite cérébro-spinale. (*Bulletins et Mé-
moires de la Société Médicale des Hôpitaux de
Paris*, 1940, LVI, 18 octobre, p. 670-672).

LEMIERRE (A.). — A propos du traitement de la ménin-
gite cérébro-spinale par les sulfamides. (*Bulle-*

tins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1940, LVI, 12 avril, p. 211-214).

LUIGI. — Accidents dus à l'emploi de sulfapyridine par voie intra-rachidienne. (*Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, LVI, 1940, 5 avril, p. 166-167).

ROGER (H.), CORNIL (L.) et PAILLAS (J.-E.). — Les méningites nécrotiques aiguës lombaires après injections intra-rachidiennes de sulfapyridine (693). (Etude anatomo-clinique). (*Revue Neurologique*, 1941, tome 73, n° 9-10, p. 457-460).

SCHACHTER. — Les polynévrites sulfamidiques. (*Gazette des Hôpitaux*, n° 100, 14 décembre 1938, p. 1609-1612).

THOMAZI (P.). — La sulfapyridine (corps 693), étude pharmacologique et thérapeutique. (*Le Progrès Médical*, n° 18, 6 mai 1939, p. 639-643).

Les sulfamides.

DUREL (P.). — La thérapeutique sulfamidée. (Baillière et fils, 1940).

HARVIER (P.) et PERRAULT (M.). — Sulfamidothérapie. (Doin, 1942).

LONG et BLISS. — Clinical use of sulfanilamide. (Mac Millan, New-York, 1939).

